Das Wachstum der Nebenniere im Kindesalter

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Abed Melke

Saarbrücken

1970

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus dem Pathologischen Institut der Universität
des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med. G. DHOM

DAS WACHSTUM DER NEBENNIERE IM KINDESALTER

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1970

vorgelegt von
Abed MELKE
geb. am 6.11.1938 in Aleppo/Syrien

Dekan: Professor Dr. med. G. DHOM
Referent: Professor Dr. med. G. DHOM

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 21.10.1970
abgelegt

INHALT

	Seite
1. Einleitung	3
2. Methodik	7
3. Ergebnisse	11
4. Diskussion	31
5. Zusammenfassung	36
Literatur	37

1. EINLEITUNG

Die dynamische Anpassung der Nebennierenrinde an die verschiedenartigsten endogenen und exogenen Einflüsse während des Lebens macht die Beurteilung der gesetzmäßigen Strukturwandlungen der menschlichen Nebennierenrinde, denen jedes Organ während des Lebensablaufes unterworfen ist, recht schwierig. Lediglich in der Foetalzeit und in der ersten Säuglingszeit stellt das Untersuchungsgut ein relativ einheitliches Kollektiv dar, so daß eigentlich nur diese Lebensperioden die Voraussetzungen erfüllen, die der Morphologe für die Beurteilung von Entwicklungsvorgängen und die Abgrenzung verschiedener Funktionszustände braucht. So sind wir auch über die Strukturveränderungen an der Nebennierenrinde vor der Geburt und während der Säuglingszeit recht gut informiert. In diesem Zusammenhang soll auf die Untersuchungen von SCHEEL 1908, SCHILF 1922, GANFINI 1905 und auf die zusammenfassende Darstellung von DHOM 1965 verwiesen werden. Im Vordergrund der postnatalen Entwicklung steht der bereits erstmals von STARKEL und WEGRZYNOWSKI 1910, THOMAS 1912, KAWAMURA 1911, ELLIOT und AMOUR 1911, KERN 1911 beschriebene Involutionsprozess, der sich auch im Verhalten des

Organgewichtes niederschlägt: Nach der Geburt macht die Nebenniere einen erheblichen Gewichtssturz durch, der auf der Involution der foetalen Innenzone beruht. Etwa im zweiten Lebenshalbjahr, spätestens am Ende der Säuglingsperiode, setzt ein langsamer Wiederanstieg des Gewichtes ein, so daß gegen das elfte bis dreizehnte Lebensjahr das Geburtsgewicht wieder erreicht sein soll (SCHILF 1922). Wenn auch die Beantwortung der Frage nach dem Verhalten des Nebennierengewichtes in verschiedenen Altersphasen auf den ersten Blick einfach erscheint, so waren doch nicht alle Untersuchungsergebnisse in dieser Richtung einheitlich. In frühen Untersuchungen aus den Jahren 1842/43/44 (BISCHOFF 1842, SCHWANN 1843/44) und 1878 (LOREY) wurde festgestellt, daß das Nebennierengewicht beim Menschen von 1 - 40 Jahren zwischen 5 bis 10 g ohne bestimmte Beziehung zum Jahresalter schwankt. SCHILF (1922) stellte eine Alterskurve des Nebennierengewichtes auf, nach der dasselbe in der Foetalzeit bis zur Geburt ständig ansteigt, um nach der Geburt den oben bereits erwähnten Abfall aufzuweisen. Nach langsamem Anstieg im zweiten Lebensjahr bleibt nach SCHILF (1922) das Nebennierengewicht in den folgenden Jahren konstant. Etwa im achten Lebensjahr

zeigt die Kurve ein zunehmendes Wachstum an, so daß, wie oben bereits erwähnt, im elften bis dreizehnten Jahr das Geburtsgewicht wieder erreicht ist. Nach MÜHLMANN (1927) steigt das absolute Nebennierengewicht in den ersten Lebensjahren stark an, anschliessend gehen die Gewichtsschwankungen mit denjenigen des Körpergewichtes ziemlich parallel, so daß in höherem Lebensalter keine stärkere Verringerung des Nebennierengewichtes im Vergleich zum Körpergewicht besteht. Hinsichtlich des relativen Gewichtes zeigt dagegen die Nebenniere eine deutliche Verminderung vom Kindes- bis zum Greisenalter. RÖSSLE und ROULET (1932) gelangen zu ähnlichen Verhältnissen.

Das zur Verfügung stehende Kollektiv war in diesen Untersuchungen im allgemeinen nur klein. Dabei werden sich die Schwankungen im Verhalten des Nebennierengewichtes im Rahmen der verschiedenen Funktionszustände des Organes besonders belastend auf die Gewichtskurven auswirken. Die Bedeutung der Nebennierenrinde für die Anpassung des Organismus an ungewöhnliche Belastungen ist eigentlich erst in den vergangenen 30 Jahren erkannt worden, so daß man heute retrospektiv

die oben wiedergegebenen unterschiedlichen Feststellungen im Schrifttum auf die Nichtberücksichtigung des jeweiligen Grundleidens, dem der Patient erlag, zurückführen muß.

Eine Untersuchung zur Frage des Nebennierenwachstums in der Kindheit und im jugendlichen Alter setzt somit voraus, daß ein zahlenmäßig großes Kollektiv vorliegt, das in einem einzelnen Pathologisch-Anatomischen Institut aber nicht anfällt. Wir haben daher seit Herbst 1967 eine Sammelaktion bei zahlreichen Pathologischen Instituten der Bundesrepublik und der DDR durchgeführt, an der sich 40 Institute beteiligt haben. Dabei wurden uns in der Zeit vom 25.1.1968 bis 16.5.1969 insgesamt 274 Nebennierenpaare, in der Mehrzahl der Fälle auch die Hypophysen und die Gonaden,mit einem ausgefüllten Vordruck über die wesentlichen Daten des Kindes zugesandt. Das Organmaterial war in Formalin fixiert. In der vorliegenden Arbeit soll ausschließlich zu der Frage Stellung genommen werden, wie die Gewichtsverhältnisse bei diesen 274 Nebennierenpaaren lagen und ob sich bereits an diesem Kollektiv ein gesetzmäßiges Verhalten in den verschiedenen Entwicklungsphasen feststellen lässt.

2. METHODIK

Die Nebennieren wurden von uns sorgfältig von dem ansitzenden Fettgewebe befreit und auf einer Präzisionswaage gewogen. Die Gewichtswerte sind somit einheitlich, beziehen sich aber ausschliesslich auf fixiertes Material. Die Beziehungen zwischen Frischgewicht und fixiertem Nebennierengewicht wurden von uns in einem Vorversuch überprüft, in dem 12 Nebennieren aus verschiedenen Lebensaltern sofort nach der Entnahme aus dem Körper freipräpariert und gewogen wurden. Die Organe wurden in zehnprozentiges Neutralformalin eingelegt, das Gewicht wurde täglich bestimmt. Dabei zeigte sich, daß nach 4 Tagen eine Gewichtskonstanz erreicht war. Zu diesem Zeitpunkt hatten die Nebennieren 20% ihres Gewichtes verloren. Die in unserer Untersuchungsreihe erhaltenen Gewichtswerte, die der vorliegenden Arbeit zugrundeliegen, sind somit um etwa 20 % niedriger als das tatsächliche Frischgewicht.

Unvollständig entnommene oder nach dem mikroskopischen Befund eindeutig krankhaft veränderte Nebennieren haben wir aus den folgenden Darstellungen herausgenommen: Es handelte sich dabei um 58 Fälle, so daß uns ein verwertbares Kollektiv von 216 Fällen zur Verfügung stand.

Dabei handelt es sich um 146 männliche und 70 weibliche Individuen. Um zu einer übersichtlichen Darstellung zu gelangen und um den Anforderungen statistischer Methoden gerecht zu werden, haben wir diese 216 Fälle in 4 Altersklassen eingeteilt:

1) 1.0 - 4.0 Jahre, dem Kleinkindes- und Krabbelalter,

2) 4.1 - 8.0 Jahre, dem praepuberalen Alter,

3) 8.1 - 14 Jahre, den eigentlichen Pubertätsjahren,

4) 14.1 - 18.7 Jahre, der Adolescenzperiode.

Die Aufgliederung unseres Materials unter Zugrundelegung dieser Alterseinteilung geht aus Tabelle 1 hervor.

Tabelle 1

Jahr	♂	♀	total
1.0 - 4.0	63	32	95
4.1 - 8.0	34	22	56
8.1 - 14.0	29	13	42
14.1 - 18.7	20	3	23
	146	70	216

Aufgliederung unseres Materials unter Zugrundelegung dieser Alterseinteilung.

Vor Auswertungen der jeweils mehrfach durchgeführten Wägungen der Nebennieren wurde informatorisch an 25 Nebennieren das absolute Volumen bestimmt. Zur Volumenbestimmung stehen nach SWINYARD (1939) folgende Methoden zur Verfügung:

1. Wasserverdrängungsmethode: Die Menge des verdrängten Wassers kann nach Volumen oder Gewicht bestimmt werden.

2. Volumenbestimmung nach dem archimedischen Prinzip: Das Volumen des Organs wird durch Subtraktion des Gewichts der Nebenniere im Wasser vom Gewicht der Nebenniere in Luft festgestellt.

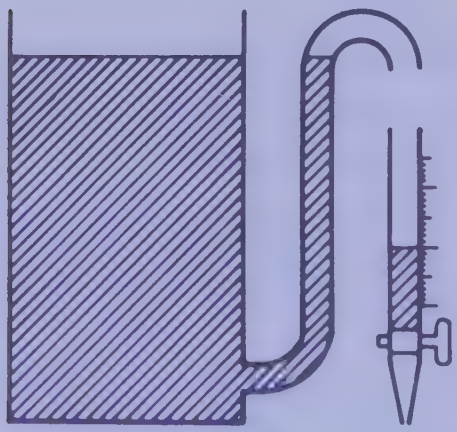
3. Bestimmung des Volumens, wenn Absolutgewicht und spezifisches Gewicht der Nebenniere bekannt sind.

Wir benutzten die Wasserverdrängungsmethode, die für die menschliche Nebenniere gut brauchbar ist, und ließen nach unseren Angaben ein Verdrängungsvolumeter anfertigen, an dem eine Dezimale hinter dem Komma genau abgelesen werden konnte (Abb.1). An jedem Organ wurden jeweils vier Messungen durchgeführt, von denen

jeweils der Mittelwert in der nachfolgenden Tabelle 2 Berücksichtigung findet.

Abb. 1

Verdrängungsvolumeter zur Bestimmung des Nebennierenvolumens



3. ERGEBNISSE

Wie sich aus Tabelle 2 entnehmen lässt, liegen die Werte der Nebennierengewichte meist gering über den für das Volumen ermittelten Werten. Das spezifische Nebennierengewicht liegt also gering über 1. Diese Feststellung gilt für 17 Fälle. Der grösste Unterschied betrug 0.3 Einheiten. Bei den übrigen 8 Fällen war zwischen Nebennierengewicht und Volumen keine Differenz feststellbar.

Tabelle 2

Nr	NN Gew	Vol cm^3	Nr	NN Gew	Vol cm^3
1	3.3	3.3	13	1.5	1.5
2	2.3	2.3	14	3.3	3.25
3	6.95	6.65	15	3.9	3.75
4	10.2	10.0	16	5.1	4.8
5	5.9	5.9	17	2.2	2.05
6	11.2	10.95	18	2.2	2.15
7	1.9	1.85	19	6.6	6.35
8	4.0	3.75	20	8.1	7.8
9	1.95	1.95	21	10.5	10.35
10	3.3	3.2	22	3.7	3.65
11	2.2	2.05	23	3.4	3.3
12	3.3	3.3	24	2.7	2.5
			25	3.4	3.3

Gewicht und Volumen

SWINYARD ermittelte die in Tabelle 3 wiedergegebenen Werte an 4 menschlichen Nebennieren. Auch hier bewegen sich die Werte von Gewicht und Volumen mit einem Unterschied von 0.09 und 1.82 Einheiten.

Tabelle 3

Nr	NN-Gewicht g	Volumen cm^3	Spez. Gewicht
1	4.1916	4.0456	1.038
2	5.9237	5.7408	1.036
3	3.8757	3.7457	1.041
4	1.4056	1.3152	1.068

Spez. Gewicht und Volumen (nach SWINYARD 1939)

Da wir die untersuchten 25 Fälle als repräsentativ für unser Material ansehen dürfen und bei Gegenüberstellung mit den Ergebnissen von SWINYARD (1939) keine neuen Erkenntnisse zu erwarten waren, haben wir von der weiteren volumetrischen Bestimmung der übrigen Nebennieren abgesehen, vor allem auch, da für die uns interessierende Fragestellung keine weiteren Aussagen zu gewinnen waren.

Eine Untersuchung zur Frage des Organwachstums in der Kindheit und Jugend kann sich zwangsläufig nur auf ein inhomogenes Kollektiv beziehen. Es erhebt sich daher als erstes die Frage, welche Werte als Bezugsgrößen herangezogen werden können, von denen durch umfangreiche Untersuchungen bekannt ist, daß sie eine gewisse Abhängigkeit vom Lebensalter aufweisen und somit eine Standardisierung für sich und für den Vergleich mit anderen ermittelten Größen ermöglichen. Die am häufigsten hierzu herangezogenen Werte betreffen das Körpergewicht und die Körpergröße, deren Ermittlung zusätzlich den Vorteil der Einfachheit hat. Wir hatten daher in den Fragebogen unserer Untersuchungsreihe um Mitteilung über Körpergröße und Körpergewicht gebeten. In den meisten Fällen wurde unserer Bitte entsprochen, so daß wir diese beiden Werte zugrundelegen können. Da sie während des Wachstums in Kindheit und Jugendalter sehr unterschiedlich sein können, wobei sie auch nicht angenähert in einer bestimmten Relation zu stehen brauchen, haben wir die aus beiden Faktoren berechenbare Körperoberfläche als Bezugsgröße ermittelt und somit eine Berücksichtigung beider Faktoren

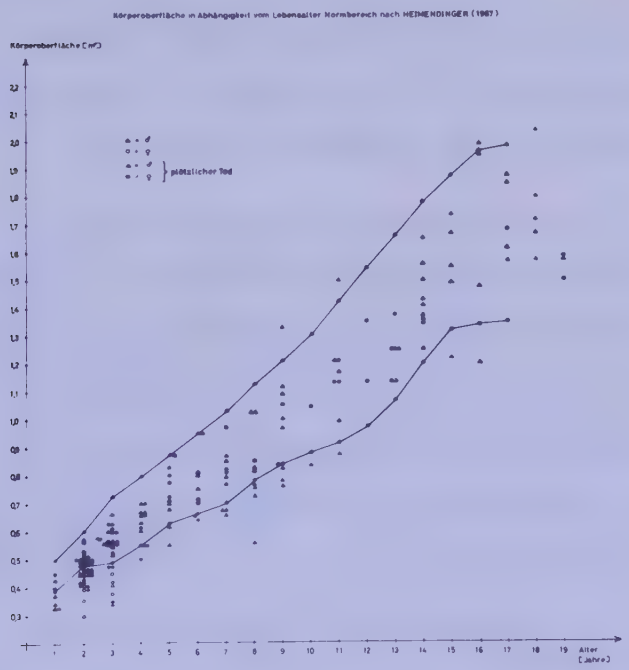
in einem Vergleichsfaktor ermöglicht. Wir ermittelten die Körperoberfläche nach dem Nomogramm von CRAWFORD und Mitarb., wobei wir uns bewusst sind, daß gewisse Einschränkungen gemacht werden müssen, weil diese Methodik relativ grob ist. In diesem Zusammenhang soll auf die Untersuchungen von BURMEISTER (1968) hingewiesen werden, der auf die Schwierigkeit der Ermittlung von Bezugsgrößen, speziell auch der Körperoberfläche und des Körpervolumens eingegangen ist.

Auf eine Wiedergabe der für den Einzelfall ermittelten Werte der Körperoberfläche kann im Zusammenhang dieser Studie verzichtet werden. Es galt jedoch als erstes die Frage zu überprüfen, ob in unserem Kollektiv die Körperoberflächen im Rahmen der uns aus der Literatur bekannten Normgrössen liegt oder ob wesentliche Abweichungen in grösserer Zahl bestehen. Wir haben dabei den von HEIMENDINGER (1967) ermittelten Normbereich für die Körperoberfläche in Abhängigkeit vom Lebensalter zugrundegelegt.

Auf Abb. 2 gibt die obere und untere Begrenzungslinie den 95%-Wahrscheinlichkeitsbereich der Norm an.

Abb. 2

Körperoberfläche in Abhängigkeit vom Lebensalter. Normbereich nach HEIMENDINGER (1967)



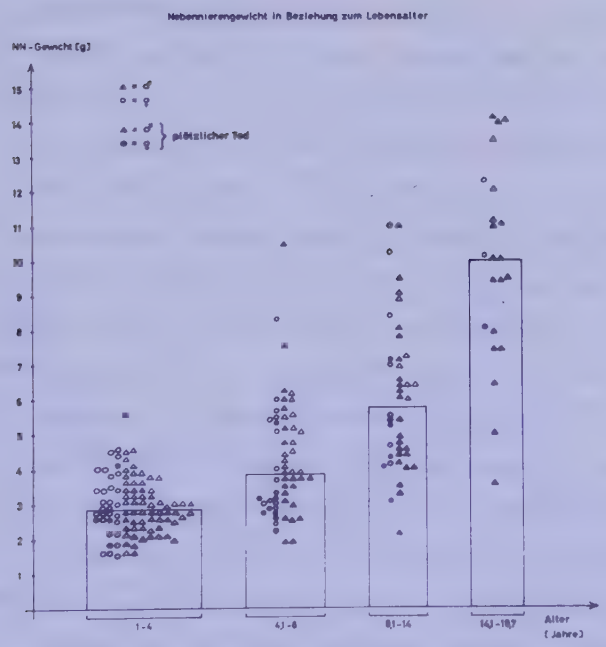
Aus dieser graphischen Darstellung ist zu entnehmen, daß unser Kollektiv, für das uns die notwendigen Angaben zur Verfügung standen, mit wenigen Ausnahmen

innerhalb dieser Verteilung liegt. Bei unserem Kollektiv handelt es sich somit um ein hinsichtlich der Körperoberfläche als Normalkollektiv zu bezeichnendes Material. Es soll bereits jetzt festgestellt werden, daß daher in einem späteren Untersuchungsverfahren diese sich regelhaft verhaltende Körperoberfläche als Bezugsgröße für das Nebennierengewichtsverhalten herangezogen werden darf.

Vor dieser vergleichenden Gegenüberstellung von Körperoberfläche und Nebennierengewicht ist jedoch zunächst die Frage nach der Abhängigkeit von Nebennierengewicht und Lebensalter ohne Berücksichtigung irgendwelcher anderer Einflüsse zu überprüfen.
In Abb. 3 sind die absoluten Nebennierengewichte der zusammengefassten Altersgruppen von 1 - 4, 4,1 - 8, 8,1 - 14 und 14,1 - 18,7 Jahren dargestellt.

Abb. 3

Nebennierengewicht in Beziehung zum Lebensalter



Eine Aufschlüsselung der in Abb. 3 niedergelegten Zahlen ergibt die Werte der Tabelle 4.

Abgesehen von der Unterteilung in männliche und weibliche Individuen wurden die durch plötzlichen Tod ver-

storbenen Kinder durch eigene Symbole, wiederum nach Geschlecht unterteilt, markiert. In unserem Material fanden sich insgesamt 45 Fälle von plötzlichem Tod, davon 28 ♂ und 17 ♀ . Die Aufschlüsselung erfolgte in Tabelle 5. Die obere Begrenzung der Säulen kennzeichnet den Medianwert. Man sieht auf den ersten Blick, daß mit zunehmendem Alter die absoluten Gewichtswerte mehr und mehr streuen. Legt man den Medianwert zugrunde, so deutet sich an, daß in den beiden ersten Altersstufen offenbar nur eine geringe Verschiebung des Nebennierengewichtes nach oben stattfindet. Etwas deutlicher ist der Anstieg bei den Acht- bis Vierzehnjährigen und erst bei den Vierzehn- bis Achtzehnjährigen liegt der Medianwert eindeutig höher. Als nächstes fällt auf, daß ein Geschlechtsunterschied in der Verteilung der Nebennierengewichte nicht besteht. Eine gewisse Sonderstellung nehmen bereits jetzt die 45 Fälle von plötzlichem Tod, in der Regel Unfälle, ein, deren Nebennieren-Gewicht häufiger unter dem Medianwert liegt, die also zu den leichteren Gewichtsklassen gehören. Diese Feststellung stimmt mit den Erfahrungen der Erwachsenenpathologie überein und läßt rückschliessen, daß auch im Kindesalter Krankheiten mit längerem Verlauf, d.h. also mit länger andauernder Nebennieren-

belastung zur Gewichtssteigerung dieses Organes führen können. Bei diesen Aussagen sind wir uns bewusst, daß das Untersuchungsmaterial zahlenmäßig noch nicht die Voraussetzungen der statistischen Sicherung erfüllt.

Absolutes Nebennierengewicht
in Beziehung zum Lebensalter

TABELLE 4

Alter Jahr	bis 2g		2.1 - 4.0 g		4.1 - 6.0 g		6.1 - 8.0 g		8.1 - 10.0 g		10.1- 12.0 g		12.1 - 14.0 g		14.1 - 16.0 g		Total
	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	Zahl
1 - 4.0	5	6	22	51	5	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	95
4.1 - 8.0	-	2	15	14	6	14	-	3	1	-	-	1	-	-	-	-	56
8.1 - 14.0	-	-	1	5	7	8	2	10	1	5	2	1	-	-	-	-	42
14.1 - 18.7	-	-	-	1	-	1	-	4	1	3	1	6	1	4	-	1	23
																	216

Absolutes Nebennierengewicht
in Beziehung zum Alter bei
plötzlichem Tod

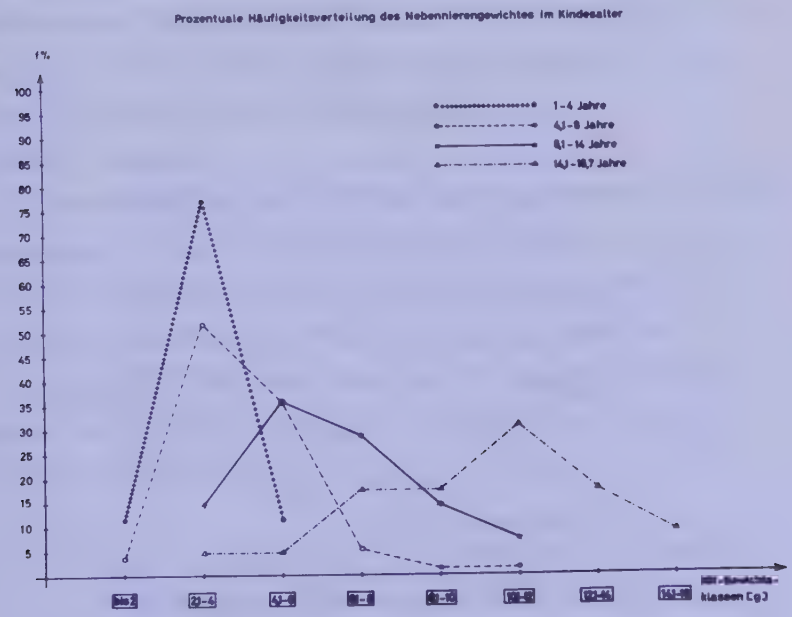
TABELLE 5

Alter Jahr	bis 2 g		2.1 - 4.0 g		4.1 - 6.0 g		6.1 - 8.0 g		8.1 - 10.0 g		10.1 - 12.0 g		12.1 - 14.0 g		14.1 - 16.0 g		Total
	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	Zahl
1 - 4.0	1	1	2	5	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10
4.1 - 8.0	-	-	6	7	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16
8.1 - 14.0	-	-	1	1	3	2	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-	10
14.1 - 18.7	-	-	-	-	-	1	-	1	1	2	-	1	1	1	-	1	9
																	45

Um die gefundenen Verhältnisse noch deutlicher darzustellen, haben wir die prozentuale Häufigkeit der einzelnen Nebennierengewichte innerhalb der 4 Altersklassen errechnet. Das Ergebnis ist in Abb. 4 graphisch niedergelegt.

Abb. 4

Prozentuale Häufigkeitsverteilung des Nebennierengewichtes im Kindesalter



Hieraus geht zunächst hervor, daß bei den 1 bis 4jährigen 80 % der Nebennieren der Gewichtsklasse von 2.1 - 4 g angehört. Bei den 4.1 - 8jährigen liegt der Gipfel gleichfalls in der Gewichtsgruppe von 2.1 bis 4 g, die Häufigkeit beträgt aber hier nurmehr 52 %. Bei den 8.1 - 14 Jahre alt gewordenen Kindern hat sich der Gipfel in die Gewichtsklasse von 4.1 bis 6 g verlagert, der immerhin 34 % der Fäl angehören. In der nächstfolgenden Altersgruppe von 14.1 - 18.7 Jahren ist eine weitere Rechtsverschiebur zu der Gewichtsklasse von 10.1 - 12 g eingetreten, zu der 32 % des Klassenkollektives gehören. Aus dem Verhalten dieser Gipfel ist zu entnahmen, daß bis zum 8. Lebensjahr nur ein geringer Gewichtsanstieg beste in der Folge setzt eine langsame Gewichtszunahme ein, die sich graphisch in der Verlagerung des entsprechen den Kurvengipfels um eine Gewichtsklasse nach rechts ausdrückt. Eine intensivere Gewichtszunahme erfolgt in den nächsten Jahren, was sich aus der weiteren Rechtsverlagerung des Gipfels um 3 Gewichtsklassen entnehmen lässt.

Die bereits in Abb. 3 zutage tretende Zunahme der Streuung der Nebennierengewichte mit dem Lebensalter manifestiert sich in dieser Art der Darstellung (vgl. Abb. 4) in einer zunehmenden Verbreiterung der Basis der Kurven, wobei es zu breiten Überlappungen der Gewichtswerte kommt. Selbst bei 14 - 18jährigen können in einzelnen Fällen noch Einzelwerte erhoben werden, die denen der 1 - 4-jährigen entsprechen. Diese Feststellung gilt für 2 männliche Individuen, von denen eines durch Unfall zu Tode gekommen war.

Das absolute Nebennierengewicht bringt somit über das Nebennierenwachstum eine nur verhältnismäßig geringe Information. Es erscheint offenkundig, daß zwischen dem 2. und dem 8. Lebensjahr das Nebennierenwachstum nur sehr gering sein kann, um anschließend aber eine stärkere Zunahme zu erfahren.

Da das Lebensalter keine eindeutigen Relationen zum Verhalten des Nebennierengewichtes aufwies,

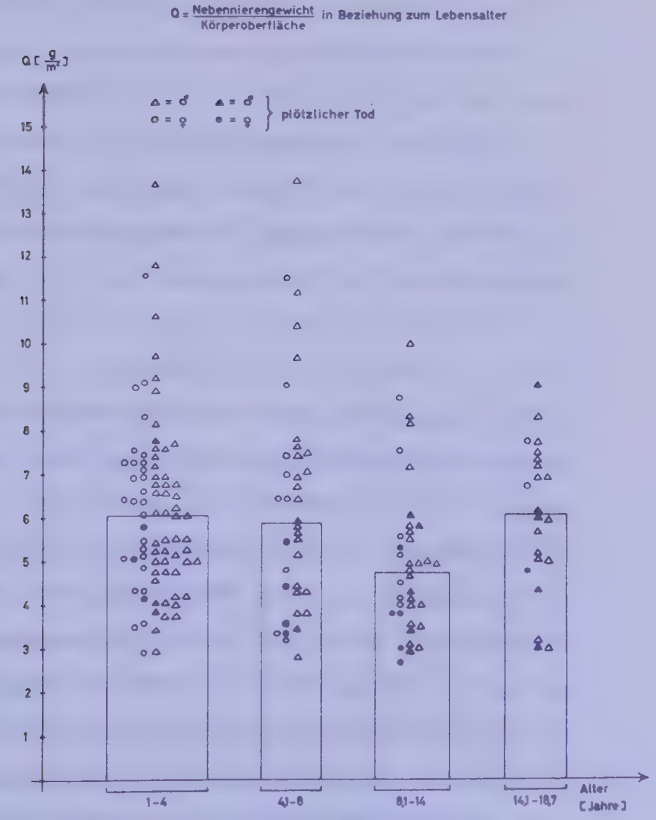
haben wir versucht, durch Einfügung einer weiteren Bezugsgröße zu den Faktoren Lebensalter und Nebennierengewicht neue Gesichtspunkte zu erhalten. Hierzu haben wir uns, wie oben bereits erwähnt, die Körperoberfläche gewählt und diese zum Nebennierengewicht rechnerisch in Verbindung gebracht, um somit einen Quotienten zu erhalten, den wir in Beziehung zum Lebensalter untersuchen konnten. Die Berechnung dieser Quotienten erfolgte nach der Formel:

$$Q = \frac{\text{Nebennierengewicht (g)}}{\text{Körperoberfläche } (m^2)}$$

Die Verhältnisse sind in Abb. 5 wiedergegeben.

Abb. 5

Quotient = $\frac{\text{Nebennierengewicht}}{\text{Körperoberfläche}}$ in Beziehung zum Lebensalter



Die obere Begrenzung der 4 Säulen bezeichnet den Medianwert innerhalb der 4 Altersklassen. Dabei fällt auf, daß dieser nur wenige Schwankungen aufweist,

d.h. daß eine gewisse Konstanz dieses Quotienten besteht. Hieraus kann man mit der für das vorliegende geringe Zahlenmaterial gebotenen Einschränkung den Schluß ziehen, daß mit der Vergrößerung der Körperoberfläche das Nebennierenwachstum Schritt hält. In diesem Zusammenhang ist auf die Wachstumskurven des Kindes bzw. des Jugendlichen hinzuweisen, nach denen zu Beginn der Pubertät ein bemerkenswerter Anstieg der Körpergrösse zu verzeichnen ist. Möglicherweise ist die Acceleration des Längenwachstums zu Beginn der Pubertät im Vergleich zur Größenzunahme der Nebenniere relativ stärker, sodaß hier eine vorübergehende Verschiebung der Verhältnisse mit Verkleinerung unseres Quotienten bei den 8 - 14jährigen entsteht. Erst später, bei den über 14jährigen erreicht der Medianwert des Quotienten wieder seinen konstanten Wert. Aufgrund des bisher verfügbaren Materials mag man vermuten, daß jetzt eine relativ stärkere Größenzunahme der Nebennieren im Rahmen der funktionellen Reifung stattgefunden hat. Umgekehrt wie bei der Darstellung des Nebennierengewichtes in Beziehung zum Lebensalter verhält sich die Streuungsbreite der in Abb. 5 wiedergegebenen Säulen. Hier ist die grössere Streuung in den Klassen von 1 - 4 und 4,1 - 8 Lebensjahren festzustellen, erst bei den nächstfolgenden

Altersklassen ist ein deutlicher Rückgang der Streuung, zumindest für die oberen Einheiten des Quotienten zu bemerken. Diese Einengung der Streuung ist unseres Erachtens darauf zurückzuführen, daß Krankheiten im frühen Kindesalter das Körperwachstum und besonders das Körpergewicht stärker beeinflussen als später. Hieraus läßt sich errechnen, daß bei reduzierter Körperoberfläche die Nebennieren relativ schwer sein werden.

Für den männlichen Teil unseres Kollektives haben wir als weitere Bezugsgröße das Hodengewicht gewählt. Bereits SCHILF (1922) hatte im Rahmen seiner Untersuchungen an Erwachsenen über Gewichtskorrelationen auch Nebennieren und Hoden miteinander verglichen und dabei eine Verhältniszahl der Gewichte von Hoden zu Nebenniere von 2.48 gefunden, die dem bereits 1920/21 von LEUPOLD mit 2.5 errechneten Wert entspricht. Hieraus wurde geschlossen, daß das absolute Hodengewicht gleichmäßig mit dem Nebennierengewicht zunimmt. Nach den Untersuchungen

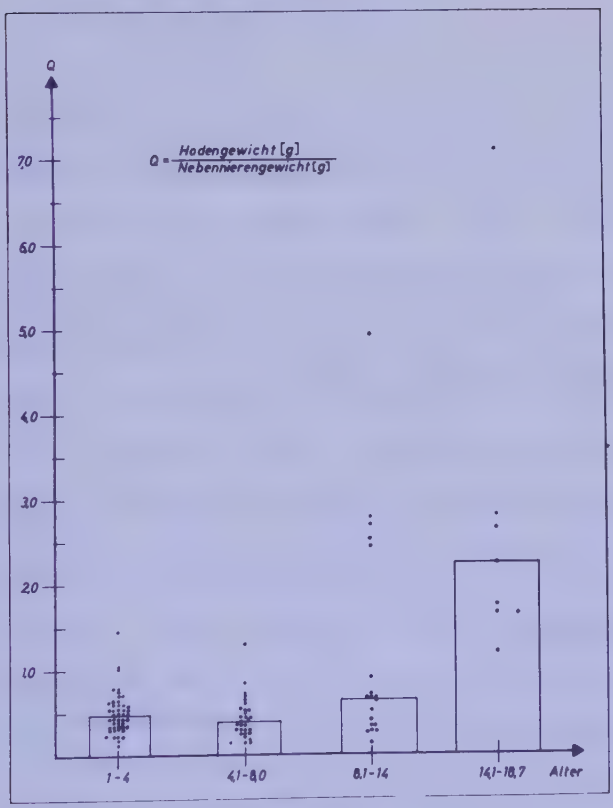
von SCHILF (1922) und LEUPOLD (1920/21) wäre somit anzunehmen, daß konstante Gewichtsbeziehungen zwischen Hoden und Nebennieren bestehen.
Wir haben daher unser Material unter diesen Gesichtspunkten geprüft. Die Ergebnisse sind in Abb. 6 dargestellt. Dieses beruht auf 102 Fällen in der folgenden Aufschlüsselung:

1	-	4	Jahre	47 Fälle
4.1	-	8	"	30 "
8.1	-	14	"	18 "
14.1	-	18.7	"	7 "

Die Darstellung (Abb. 6) zeigt einen nahezu konstanten Quotienten bis zum 14. Lebensjahr. Darin kommt zum Ausdruck, daß Nebennieren und Hoden in dieser Lebensphase keine wesentliche Verschiebung ihrer Gewichtskorrelation zeigen. Auch absolut nehmen Hoden- und Nebennierengewicht nur wenig zu. Erst in der Gruppe von 14 - 18 Jahren steigt mit der raschen Zunahme des Hodengewichtes der Quotient stark an und erreicht Erwachsenenwerte (Abb.6)

Abb. 6

$$Q = \frac{\text{Hodengewicht (g)}}{\text{Nebennierengewicht (g)}}$$



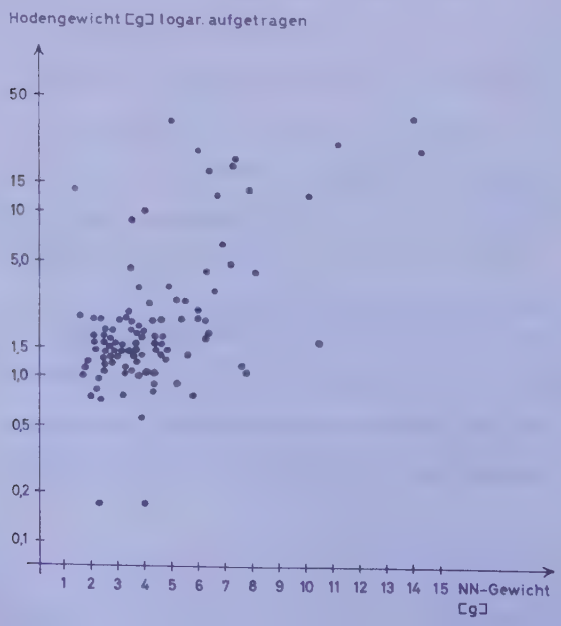
Die von SCHILF (1922) und LEUPOLD (1920/21) ermittelten Werte dieses Quotienten sind ebenfalls Durchschnittswerte bei Erwachsenen (vergleiche auch ROESSLE u. ROULET, 1932) und sagen nichts

aus über die Verhältnisse während des Wachstums. Die Angaben von ROESSLE u. ROULET über die Entwicklung des Quotienten im Kindesalter entsprechen unseren Werten (vgl. Abb. 6). Auf die Gewichtsverhältnisse der Hoden im Rahmen der Entwicklung wird HARTMANN in seiner Dissertationsarbeit speziell eingehen.

Abb. 7 veranschaulicht die Beziehung zwischen Hoden- und Nebennierengewicht noch einmal bei logarithmischer Auftragung des Hodengewichtes.

Abb. 7

Hodengewicht (g) logarithmisch aufgetragen



4. DISKUSSION

Die Gewichtsverhältnisse der Nebennieren von Kindern sind oft bearbeitet worden. Die in zahlreichen Tabellen niedergelegten absoluten Werte weichen aber beträchtlich voneinander ab. Oft beziehen sich die Angaben auf sehr geringe Zahlen von Kindern (BACHMANN, 1954). Seit den Untersuchungen von SCHEEL (1908) stimmen alle Autoren darüber überein, daß das Nebennierengewicht im ersten Lebensjahr abfällt und gegen Ende des ersten und im zweiten Lebensjahr allmählich wieder ansteigt (vgl. DHOM, 1965). Darüberhinaus herrscht Einmütigkeit, daß kurz vor (etwa mit dem 8. Lebensjahr) und zur Zeit der Pubertät ein augenfälliger Wachstumsschub einsetzt (ROESSLE u. ROULET, 1932; PETERS, 1938; SWINYARD, 1943; Literatur bei BACHMANN, 1954). Als einzige haben dabei ROESSLE u. ROULET (1932) eine unterschiedliche Gewichtsentwicklung zwischen den Geschlechtern festgestellt. Unsere Untersuchungen bestätigen zunächst einmal, daß das Nebennierengewicht bis etwa zum 8. Lebensjahr kaum ansteigt, danach aber eine deutliche Acceleration des absoluten Nebennierengewichtes stattfindet (vgl. Abb.3 und 4). Das vorliegende Untersuchungsgut zeigt aber auch, daß dabei die Streuung merklich zunimmt. Aus unserer Abb. 5 lässt sich jedoch zudem eine auffällige Konstanz

des Verhältnisses von Nebennierengewicht zur Körperoberfläche ablesen, das nur kurzfristig - nämlich während der Zeit der starken Acceleration des Körperwachstums zwischen dem 8. und 14. Lebensjahr - geringfügig verschoben wird. Diese in Abb. 5 dargestellte Beziehung, die das Nebennierengewicht von einem Parameter über den Körperbau in Beziehung setzt, bekommt durch das Einbeziehen der Körperoberfläche einen höheren Informationsgehalt als die in einem solchen Zusammenhang gebräuchlichere Darstellung der Relation des Nebennierengewichts zum Körpergewicht. Im Gegensatz zu den Angaben von ROESSLE u. ROULET (1932) und den Verhältnissen bei vielen Species, besonders auch bei der Ratte, (vgl. DONALDSON, 1919; zuletzt v. SEEBACH u. DHOM, 1969) lässt sich aus unserem Untersuchungsgut kein Geschlechtsunterschied im Wachstum der Nebenniere nachweisen.

Schon MATERNER (1932) hatte - allerdings an Nebennieren von Erwachsenen - darauf aufmerksam gemacht, daß bei plötzlichen Todesfällen (Unfällen) das Nebennierengewicht niedriger ist, als es üblicherweise gefunden wird. Unsere Daten von 45 Fällen mit plötzlichem Tod bestätigen auch diese Erfahrung (vgl. Abb. 3 und 4).

Die Gewichtswerte solcher Kinder unseres Untersuchungsgutes lagen überzufällig häufig unterhalb des Medianwertes der entsprechenden Altersgruppe.

Bei der Untersuchung des von SCHILF (1922) und LEUPOLD (1920/21) als Maß für die Entwicklung des endokrinen Systems eingeführten Hoden-Nebennieren-Quotienten fanden wir, daß dieser Quotient nicht über die ganze Entwicklungsphase konstant ist. Vom 8. Lebensjahr ab verringert sich der Wert des Quotienten entsprechend dem stärkeren Hodenwachstum in der Pubertät.

Zur Frage, wie sich das beobachtete Nebennierenwachstum in den einzelnen Strukturen auf histologischer Ebene abspielt, kann ich in dem hier gegebenen Rahmen keine auf eigene Beobachtungen gestützten Aussagen machen. SWINYARD (1943) führte die Gewichtszunahme der Nebenniere in der präpuberalen Wachstumsphase und in der Pubertät auf eine Vermehrung ausschliesslich der Rindenanteile des Organs zurück. Die Untersuchung von ROTTER (1949) ergab für die Zona fasciculata eine während des ganzen Lebens weitgehende Konstanz hinsichtlich ihrer Ausdehnung. In der von ihm (1949) skizzierten Lebens- und Entwicklungskurve der Nebenniere hat er dement-

sprechend die Fasciculata als ein Band von annähernd konstanter Breite eingetragen. Die beiden übrigen Rindenzonen sind für ihn (ROTTER, 1949) nur altersabhängige Zusatzstrukturen, die sich in der Kindheit entwickeln und im Alter mit Erlöschen der Keimdrüsenfunktion wieder eine Involution erfahren (vgl. auch STIEVE, 1946). Neueste histometrische Untersuchungen zum Wachstum der kindlichen Nebennierenrinde (DREWS, 1969) zeigen aber, daß diese Vorstellungen zum Teil korrigiert werden müssen. Danach ist die Breitenzunahme der Glomerulosa und der Fasciculata im Kindesalter insgesamt überraschend gering. Ihr Verhältnis zueinander bleibt über die ganze Wachstumsperiode weitgehend konstant, entsprechend einem offenbar proportionierten Wachstumsverhältnis. Das Auftreten einer Zona reticularis wurde erstmalig zwischen dem 3. und 4. Lebensjahr beobachtet und mit dem Beginn der Pubertät kam es an dieser Zone zur auffälligsten Verbreiterung.

DREWS (1969) hat versucht, diese morphologischen Entwicklungsdaten mit biochemischen Befunden über die Sekretionsentwicklung zu korrelieren. Dabei zeigte sich, daß laut übereinstimmenden Untersuchungen von ZEISEL 1953 und PAULSEN 1966 die 17-Ketosteroide im

Harn bei Kindern bis zur Pubertät niedrig sind und erst dann ihre Ausscheidung sprunghaft ansteigt, um nach TALBOT und Mitarb. (1943) mit 18 Jahren die Erwachsenenwerte zu erreichen. Während des Kindesalters sind dabei keine funktionellen Geschlechtsdifferenzen nachweisbar. Offenbar treten die Gonaden als Lieferanten für die 17-Ketosteroide erst in der Adoleszenz in den Vordergrund. In gleicher Weise kommt es noch vor den ersten Zeichen der Pubertät zu einer plötzlich vermehrten Ausscheidung von Äthiocholanolon (KÁDÁR und Mitarb. 1966, vgl. TELLER 1967), das vorwiegend als Metabolit der Nebennieren-Androgene angesehen wird. Aus diesen Daten ist gefolgert worden (DREWS, 1969), daß möglicherweise der Eintritt der Gonaden in ihre Phase gesteigerter Aktivität der zweite Schritt im Rahmen des komplizierten Funktionsablaufes ist, der zur Geschlechtsreife führt. Im Gegensatz zu den Ausführungen von PRADER (1956) müsste demnach eine "Adrenarche" der "Gonadarche" vorausgehen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

1. Untersucht wurden die Gewichtsverhältnisse von 216 sorgfältig präparierten und gewogenen 1 - 18.7 Jahre alten kindlichen Nebennierenpaaren in ihrer Beziehung zum Lebensalter und zur Körperoberfläche.

2. Man fand:
   a) daß der Medianwert der Nebennieren bis zum 8. Jahr fast gleichbleibt und erst präpuberal und in der Pubertät augenfällig steigt.
   b) Daß es im untersuchten Zeitraum keine Geschlechtsunterschiede gibt.
   c) Daß das Verhältnis von Nebennierengewicht und Körperoberfläche auffällig konstant ist.
   d) Daß das Nebennierengewicht von plötzlich verstorbenen Kindern häufig unterhalb des Medianwertes der entsprechenden Altersgruppe liegt.

3. Die Ergebnisse werden korreliert mit Daten über die morphologische und funktionelle Entwicklung der Nebennieren.

LITERATUR

ALBRIGHT,F.: Osteoporosis
Ann.Int.Med. 27, 861 (1947)

ASCHOFF,L.: Pathologische Anatomie
V.Auflage, spezieller Teil
Verlag von Gustav Fischer, Jena,
977 (1921)

BACHMANN,R.: Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen
Band VI, 5. Teil. Blutgefäße, Lymphgefäße, innersekretorische Drüsen.
Springer-Verlag (1954)

BISCHOFF,Th.C.W.: Entwicklungsgeschichte der Säugetiere und des Menschen
Leipzig (1842)

BURMEISTER,W.: Hinweise zur Anwendung von Bezugsgrößen im Kindesalter
Fortschritte der Pädologie von Friedrich Linneweh, Band II,
Springer-Verlag, 233-241 (1968)

CRAWFORD,J.D., M.E.TERRY und G.M.ROURKE: Normogramm zur Bestimmung der Körperoberfläche aus Gewicht und Länge
Z. in Fanconi, Lehrbuch der Pädiatrie, 4. neu bearbeitete Auflage, Benno Schwabe & Co Verlag Basel-Stuttgart (1956)

DHOM,G.: Die Nebenniere im Kindesalter
Springer-Verlag 1965

DONALDSON,H.H.: The Rat
Data and Reference Tables, Second Edition, Revised
Compiled and Edited by Henry H. Donaldson, Philadelphia, 219-22o (1924)

DREWS,B.: Histometrische Untersuchungen zum Wachstum der kindlichen Nebennierenrinde
Diss., Med.Fak.d.Univ. des Saarlandes, Homburg 1969

ELLIOTT,T.R, R.G.AMOUR: The development of the cortex in the human suprarenal gland and its condition in hemicephaly J. of Path. 15, 481-488 (1911)

GANFINI,C.: Alcune Particolaritá morphologiché etopografiche, delle glandulae suprarenales dell'uomo Arch.ital.Anatom. 4, 63-80 (1905)

HEIMENDINGER,J.: Documenta Geigy Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage, Herausgeber: J.R.Geigy A.G. Pharma Basel, 69o-696 (1967)

KÁDÁR,A, T.FEHER und O.KOREF: Urinary excretion of individual 17-Ketosteroids by normal children Arch.Dis.Childh. 39, 257 (1964)

KAWAMURA,R.: Die Cholesterin-Verfettung Jena (1911)

KERN,E.: Über den Umbau der Nebennieren im extrauterinen Leben
Dtsch.Med.Wschr. 21, 971-974, 1180, 1318-1319 (1911)

LEUPOLD,E.: Beziehungen zwischen Nebennieren und männlichen Keimdrüsen
Veröff. Kriegs- u. Konstit.-Path., H 4, (1920)

LOREY,C.: Gewichtsbestimmung der Organe des kindlichen Körpers
Jb. Kinderheilk. NF, 12 (1878)

MATERNA,A.: Das Gewicht der Nebennieren
Z.Anat. u. Entwickl. Gesch. 9, 1 - 5 (1923)

MÜHLMANN,M.: Wachstum - Alter - Tod
Erg. Anat. 27, 1 - 245 (1927)

PAULSEN,E.P., E.H.SOBEL und M.S.SHAFRAN: Urinary steroid metabolits in children. I - Individual 17-Ketosteroide in children with normal sexual development J.Clin.Endocr.Metab. 26, 329-339 (1966)

PRADER,A.: Einfluß der Nebennierenrinde auf Wachstum und Geschlechtsentwicklung Mschr.Kinderheilk. 1o4, 157 (1956)

ROESSLE,R., U.R.ROULET: Maß und Zahl in der Pathologie Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen, 5 (1932) 124

ROTTER,W.: Die Entwicklung der fötalen und kindlichen Nebennierenrinde Virch.Arch. 316, 59o-618 (1949a)

ROTTER W.: Das Wachstum der fötalen und kindlichen Nebennierenrinde Z. Zellforsch. 34, 547 (1949a)

SCHEEL, O.: Über Nebennieren Sekretionskörnchen-Ödem-Gewicht Virch.Arch. 192, 494-513 (1908)

SCHILF,F.: Die quantitativen Beziehungen der Nebennieren zum übrigen Körper Z.Anat.Abt. 2, 8, 507-544 (1922)

SCHWANN: Mem.Acad.Bruxelles 1843/1844 Z. in BACHMANN,R.,Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, VI. Band, 5. Teil, Blutgefäße, Lymphgefäße, innersekretorische Drüsen. Springer-Verlag 1954

v.SEEBACH,H.B., G.DHOM: Die postnatale Entwicklung der Nebennieren bei der Ratte Verh.Dtsch.Ges.Path. 52 (1969)

STARKEL,S., L.WEGRZYNOWSKI: Beitrag zur Histologie der Nebennieren bei Feten und Kindern Arch.Anat.u.Physiol.,Anat.Abt. 1910a, 214-326

STIEVE,H.: Über die physiologische Veränderung der Nebennieren des Menschen und ihre Abhängigkeit von der Tätigkeit der Keimdrüsen
Z.Geburtsh.Gynäk. 127, 2o9-231 (1946a)

STIEVE,H.: Über Wechselbeziehungen zwischen Keimdrüsen und Nebennieren.
Dtsch.Gesundh.Wes. 1, 537-545 (1946a)

STIEVE,H.: Über physiologische und pathologische Veränderungen der Nebennierenrinde und ihre Abhängigkeit von der Keimdrüsentätigkeit
Kungl.Svenska,Vetenskapsakad.
Handb.3, Ser. 23, Nr. 6 (1946c)

SWINYARD,C.A.: Methods for volumetric determination of freshe endocrine glands
Anat.Rec. 74, 71-78 (1939)

SWINYARD,C.A.: Growth of the human suprarenal glands
Anatom.Rec. 87, 141 - 15o (1943)

TALBOT,N.B.,
A.M.BUTLER,
R.A.BERMAN,
P.M.RODRIQUEZ und
E.A.Mc LACHLAN: Excretion of 17-Keto steroids by normal and by abnormal children
Amer.J.Dis.Child. 65, 364 (1943)

TELLER,W.M.: Die Ausscheidung von C19- und C21-Steroiden im Harn unter normalen un pathologischen Bedingungen der Entwicklung und Reifung
Zschr. ges.exp.Medizin, 142, 222-296 (1967)

THOMAS,E.: Über die Involution der zentralen Rindenschicht der Nebennieren
Z.Kinderheilk. 4, 95 - 96 (1912)

ZEISEL,H. und
H.PRESSLER: Die Corticoide und neutralen C17-Ketosteroide im Harn des Kindes. II. Die Steroidausscheidung im Kindesalter.
Z.Kinderheilk. 72, 682 (1953)

Herrn Prof. Dr. G. DHOM danke ich für die Überlassung des Themas und die Anleitung bei der Abfassung dieser Arbeit, ebenso Herrn Prof. Dr. PIEROTH für die freundliche Unterstützung.

LEBENSLAUF

Als Sohn des Beamten Elias Melke wurde ich am 6.11.1938 in Aleppo/Syrien geboren.
In Aleppo besuchte ich Volksschule, Mittelschule und Gymnasium. 1958 legte ich dort das Abitur ab. Im Sommersemester 1959 begann ich mein Medizinstudium an der Universität des Saarlandes, legte hier 1960 das Vorphysikum und 1962 das Physikum ab. Das Medizinische Staatsexamen folgte am 4.2.1966.